

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DES SCIENCES

Laboratoire de Chimie Organique et Pharmaceutique.

Professeur Emile Cherbuliez.

SUR QUELQUES ESTERS - AMIDES DE L'ACIDE PHOSPHO-
RIQUE ET SUR LEUR COMPORTEMENT A L'HALOLYSE

SUR UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DE L'ACIDE
INDOLE-BUTYRIQUE

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de
l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Chimiques,
par

Pierre - Antoine Chopard

de
Neuchâtel.

Thèse No 1214.



GENÈVE
Imprimerie Blanc - Wittwer

1956

La Faculté des Sciences, sur le préavis de
Monsieur le Professeur E. CHERBULIEZ, autorise
l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion
sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 juin 1953.

Thèse No 1214.

Le Doyen :
Paul E. WENGER.

SUR QUELQUES AMIDES DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE ET SUR LEUR COMPORTEMENT A L'HALOLYSE .

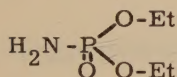
PARTIE THEORIQUE.

La réaction d'halolyse est la suivante : Le phosphate d'éthyle, traité par certains chlorures métalliques, dont le chlorure de zinc, se transforme à chaud en phosphate métallique, en libérant du chlorure d'éthyle.

Dans le but d'examiner si les amides de l'ester phosphorique se prêtaient à cette réaction, nous avons entrepris la préparation de quelques corps du type : =N-P(O)(O-Et)_2 .

Les essais d'halolyse ont été faits dans un appareil particulier, (voir part. exp.).

AMIDO-PHOSPHATE D'ETHYLE.

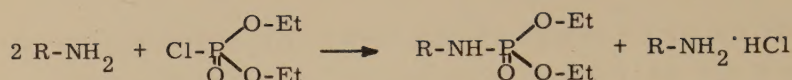


Ce corps, préparé selon J. Chem. Soc. 662. 1945., s'est laissé traiter facilement. Son point de fusion assez bas, entraîne une liquéfaction rapide, suivie d'une dissolution du chlorure de zinc dans le milieu :

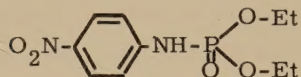


A partir de l'amido-phosphate de zinc, nous avons tenté, mais sans succès, de préparer l'acide amido-phosphorique.

Les amides suivantes ont toutes été préparées selon le même type de réaction, c'est à dire, la condensation du chlorophosphate d'éthyle (J. Chem. Soc. 381. 1945.), avec deux molécules d'une amine primaire, la seconde molécule servant à fixer l'acide chlorhydrique formé.



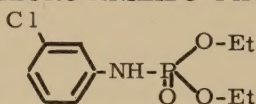
p-NITRO ANILIDO-PHOSPHATE D'ETHYLE.



Nous avons obtenu ce corps, à partir de la p-nitro aniline, avec un rendement de 60 à 70 %. Il est particulièrement stable et n'est pas hydrolysé par l'eau.

Soumis à l'halolyse, il n'a pas réagi comme attendu : Son point de fusion élevé et sa tendance à sublimer ont empêché l'obtention d'un mélange homogène. La masse a noirci et a pris une apparence charbonneuse, probablement par auto-oxydo-réduction. Le dégagement gazeux a consisté principalement en vapeur d'eau accompagnée d'une petite quantité de chlorure d'éthyle.

m-CHLORO ANILIDO-PHOSPHATE D'ETHYLE.



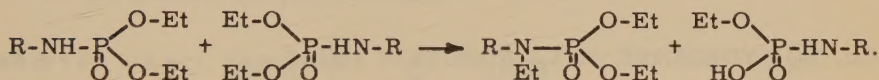
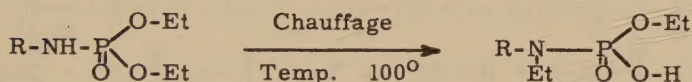
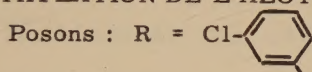
Ce corps a été obtenu avec un rendement de 55 à 60 %, à partir de la m-chloro aniline. Il cristallise facilement en opérant avec solvant et refroidissement énergique.

Si l'on opère sans solvant et à température ordinaire sans contrôle, on obtient un liquide huileux que nous n'avons pu parvenir à cristalliser. Par distillation sous vide, ce liquide donne deux fractions, de masses approximativement égales; l'une vitrifiée, extrêmement dure mais se ramollissant au dessus de 100°, soluble dans les acides dilués, capable de se laisser diazoter et de copuler; l'autre liquide, constituée principalement d'un mélange de m-chloro aniline, de N-ethyl m-chloro aniline et de N-diéthyl m-chloro aniline en proportions non définies, plus, un corps phosphoré en quantités légèrement variables suivant les conditions opératoires (2 à 3 % P), que nous n'avons pas pu définir avec certitude.

Le corps vitrifié, (22 à 25 % P) contient la grande majorité du phosphore. Il se dissout lentement dans les acides et, la solution ainsi obtenue, alcalinisée et extraite par un solvant convenable, donne par distillation de l'extrait, une nouvelle fraction contenant de la chloro aniline, de la N-ethyl chloro aniline mais peu de N-diethyl chloro aniline. La distillation ne laisse pas de résidus.

Nous pensons expliquer ces constatations par les réactions suivantes :

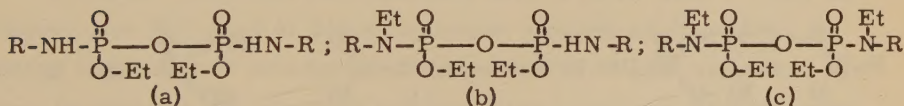
1) ETHYLATION DE L'AZOTE (interne ou entre deux molécules).



2) ELIMINATION D'EAU ENTRE 2 GROUPES -OH (formation de pyrophosphates).



Ce qui donnerait trois corps possibles :



Si l'on admet les deux réactions (1) comme également probables,

il doit y avoir le double de molécules $\text{R-N(Et)-P(=O)(OEt)}_2$ ce qui don-

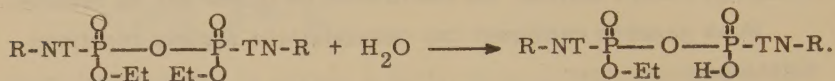
nerait selon (2), d'après un calcul de probabilité très simple :

Une molécule du type (a), deux molécules du type (c) et trois molécules du type (b).

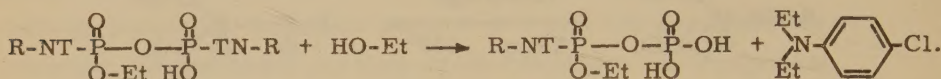
(4)

Pour expliquer la formation de N-diéthyl m-chloro aniline, on pourrait invoquer les réactions suivantes :

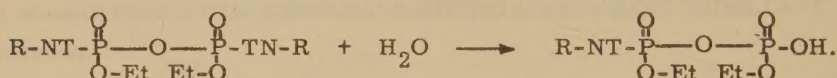
3_a) HYDROLYSE D'UN GROUPE ESTER par l'eau formée dans la réaction (2). Posons : T = -H ou -Et.



4_a) ACTION DE L'ALCOOL ainsi formé, sur la molécule résultante :



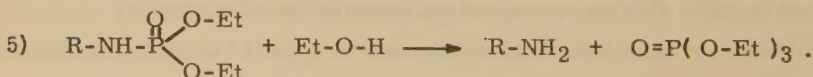
Ou, 3_b) HYDROLYSE DE LA FONCTION AMIDE par l'eau formée dans (2):



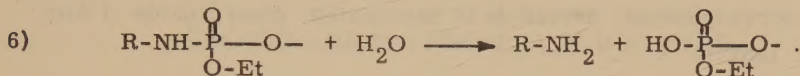
Si T = -Et, le corps R-NT-H produit également dans cette réaction, représente la m-chloro aniline mono-N-éthylée. Puis, par 4_b) ETHYLATION de cette dernière substance par une molécule de l'amide n'ayant pas réagi :



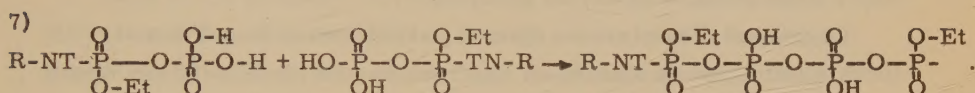
On pourrait envisager l'action de l'alcool sur l'amide non transformée, de la façon suivante :



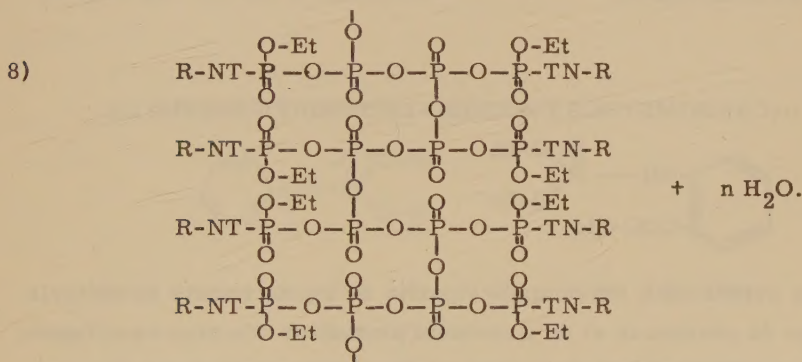
Ce qui expliquerait la présence d'un corps phosphoré volatil ; mais il est probable que la présence dans le distillat de l'amine primaire est simplement due à la réaction :



A plus haute température, il pourrait y avoir la condensation suivante :

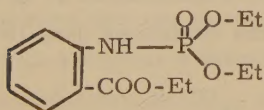


Ce qui permet une polymérisation :



Ce corps, contenant théoriquement 22,6 % de P, avec T = -H, se dissout dans HCl dilué et libère les bases. Comme pratiquement, la teneur en phosphore est légèrement supérieure, on peut supposer, que l'eau formée par les réactions préliminaires hydrolyse d'autres groupements ester ou amide.

o-CARBETHOXY ANILIDO PHOSPHATE D'ETHYLE.



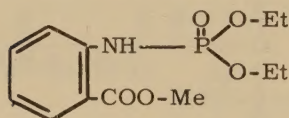
Nous avons essayé de préparer ce corps à partir de l'anthranilate

d'éthyle, que nous avons obtenu selon Ann. 305. 362. Nous avons légèrement modifié la méthode décrite ce qui nous a permis d' améliorer les rendements. Le produit brut, résultant de la condensation, ne s'est pas laissé cristalliser, ce qui n'est d'ailleurs pas étonnant, le corps correspondant, dérivé de la benzocaïne, étant liquide. (Ann. 326. 244. 1902.).

Nous avons tenté de le distiller sous pression réduite et de soumettre le distillat à l'halolyse. Il s'est dégagé la moitié de la quantité théorique de chlorure d'éthyle, calculée pour deux groupes éthyle (les groupes reliés au phosphore).

Le produit d'halolyse se dissout partiellement dans l'eau et, après élimination de l'excès de chlorure de zinc de la solution, donne un produit parfaitement cristallisé, à point de fusion constant, contenant de l'azote et du chlore mais pas de phosphore. Nous n'avons pas déterminé sa constitution.

o-CARBOMETHOXY ANILIDO PHOSPHATE D'ETHYLE.



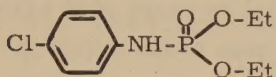
Cette substance a été obtenue à partir de l'antranilate de méthyle. Le dosage du phosphore et de l'azote du produit de réaction brut, après filtration du chlorhydrate de la base et évaporation du solvant, donne des valeurs correspondant aux valeurs théoriques.

Ne pouvant cristalliser le produit brut pour les mêmes raisons que pour l'amide précédente, nous avons distillé et constaté que la fraction de queue ne contenait plus que la moitié environ de la teneur originale en phosphore.

Il reste un résidu vitreux, représentant le quart du poids du produit original brut et dont le contenu en phosphore est comparable à celui du produit dérivé de la m-chloro aniline. Nous pensons que des réactions analogues se produisent pendant la distillation et qu'elles sont peut-être catalysées par les impuretés contenues dans le produit brut.

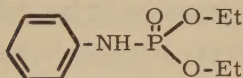
L'halolyse du distillat, pratiquée dans des conditions analogues à celles appliquées à l'amide précédente, conduit approximativement au même résultat, sauf que le produit final n'a pas été recristallisé.

p-CHLORO ANILIDO PHOSPHATE D'ETHYLE.



Nous avons préparé ce corps, déjà obtenu par une méthode différente (Ber. 28. 617.1895.), à partir de la p-chloro aniline. Il est très instable et ne se laisse pas recristalliser dans l'eau, car il s'y hydrolyse rapidement en donnant un phosphate de p-chloro aniline. Vu son instabilité et la difficulté à l'obtenir pur, nous ne l'avons pas soumis à l'halolyse.

ANILIDO PHOSPHATE D'ETHYLE.



Nous l'avons préparé, selon J.Chem. Soc. 382. 1945., pour nous rendre compte s'il était distillable.

Nous avons constaté qu'on peut le distiller sans décomposition sous pression réduite.

Eb. : 215-220°, 11-12 mm. Pf. : 92°.

PARTIE EXPERIMENTALE.

Les essais d'halolyse ont été effectués dans l'appareil suivant, (voir figure):

Un ballon en coeur est muni d'un col adventif par lequel se fait le dégagement des gaz produits par la réaction; le col principal est pourvu d'un agitateur à marche lente et le petit col est muni d'un tube d'introduction de CO₂, affleurant la masse de réaction. Les gaz

sont refroidis par deux réfrigérants : le premier, vertical, le second, descendant et terminé par un tube étroit plongeant dans une éprouvette graduée. Cette éprouvette est contenue dans un vase Dewar et refroidie par une solution de glace carbonique dans l'acétone. Il est ainsi possible de suivre la marche de l'halolyse en mesurant la quantité d'halogénure d'éthyle condensé.

Tous les joints de l'appareil sont en verre rôdé afin d'éviter les pertes. Comme agent d'halolyse, nous avons utilisé le chlorure de zinc anhydre. Les corps non encore connus ont été préparés par analogie avec les méthodes existant dans la littérature.

AMIDO-PHOSPHATE DE ZINC.

On mélange dans l'appareil 4 g. d'amido-phosphate d'éthyle (1 mole) et 3,5 g. (1 mole) de chlorure de zinc. On met en marche et chauffe lentement et progressivement jusqu'à 150-160°, (3-4 heures). La masse se liquéfie rapidement. Le chlorure d'éthyle commence à se dégager à partir de 80-100° environ. A mesure que la réaction s'effectue, la substance devient plus visqueuse et les bulles de gaz ont de plus en plus de peine à s'échapper. Lorsque la masse s'est presque solidifiée, on arrête le chauffage et laisse refroidir. Le produit de réaction se durcit alors complètement en une masse blanche amorphe. Cette substance, infusible, se décompose à température supérieure à 200°. Elle est insoluble dans l'eau, mais soluble dans les acides dilués, d'où on peut la reprécipiter par adjonction d'alcool.

Analyse: N₂, théorique : 8,75 % ; trouvé : 8 %, 7,6 %.

Zn, " : 38 % ; " : 40 %.

P " : 19,4 % ; " : 17,5 %.

Cl " : 0 % ; " : 0,5 %.

La réaction est donc presque quantitative. Il a été récolté 2,8 cm³ de chlorure d'éthyle (0,8 mole).

p-NITRO ANILIDO-PHOSPHATE D'ETHYLE.

On dissout 13,8 g. (2 moles) de p-nitro aniline dans 20 à 30 cm³

de benzène et y ajoute goutte à goutte avec agitation, 8,6 g. (1 mole) de chlorophosphate d'éthyle. On laisse reposer quelques heures, chauffe, filtre le chlorhydrate ; par refroidissement, on obtient des aiguilles jaune citron qui, après recristallisation dans l'eau fondent à 143-144° (non corr.). Le produit est soluble dans le xylène, d' où on peut également le recristalliser.

Analyse: N₂, théorique : 10,15 % ; trouvé : 10 %
 P , " : 11,3 % ; " : 10,8 11 %.

Essai d'halolyse:

On mélange 4 g. de p-nitro anilido phosphate d'éthyle (1 mole) et 2 g. de chlorure de Zn (1 mole) dans l'appareil. On met en marche et élève progressivement la température jusqu'à 170° (2 heures). A partir de 130-140°, la masse commence à se carboniser et à sublimer partiellement. On recueille 6 cm³ de liquide dans l'éprouvette graduée, qui, après repos à l'air et évaporation du chlorure d' éthyle, donne 3,5 à 4 cm³ d'eau.

La masse de réaction, après refroidissement, est reprise par l' eau. La plus grande partie, d'aspect charbonneux, reste insoluble ; de la solution, après filtration et évaporation, on recueille quelques mg. de cristaux jaunes, fondant à 144-145°: Une petite partie de la substance originale non transformée.

m-CHLORO ANILIDO-PHOSPHATE D'ETHYLE.

A 42,5 cm³ (51 g. = 2 moles) de m-chloro aniline dissous dans 50 cm³ d'éther et vigoureusement agités, on ajoute goutte à goutte 28,8 cm³ (34,5 g. = 1 mole) de chlorophosphate d'éthyle également dissous dans 50 cm³ d'éther, tout en refroidissant à l'eau glacée.

On laisse reposer quelques heures à température ordinaire, puis filtre le chlorhydrate formé avec un rendement pratiquement quantitatif. On laisse alors la liqueur cristalliser après avoir évaporé l' éther sous vide. On peut recristalliser le produit dans l'éther (Pf. 48°, non corr.), ou distiller (Eb. 113°, 11-12 mm.) sans décomposition. Rendement : 80-85 %.

Le produit est insoluble dans l'eau et les acides dilués ; il est soluble dans la soude caustique 0,5 N, d'où il reprécipite par adjonction

d'acide. (Pf. inchangé).

Analyse: P, théorique : 11,9 % ; trouvé : 11,2 11,4 %.

N₂, " : 5,3 % ; " : 5 %.

Réaction sans solvant et sans refroidissement.

On verse rapidement le dérivé chloré (57,6 cm³ = 69 g. = 1 mole) sur l'amine (85 cm³ = 102 g. = 2 moles) placée dans un ballon que l'on surmonte aussitôt d'un réfrigérant à air. La réaction est si vive que le chlorhydrate formé sublime sur les parois du réfrigérant. On laisse refroidir, ajoute 100 cm³ d'éther, filtre le chlorhydrate produit quantitativement et distille sous pression réduite. Poids total du distillat = 52 g., contenant 2,8 à 3 % de phosphore.

La distillation effectuée, il reste au fond du ballon, 51 g. d'une substance vitreuse, jaune, transparente, extrêmement dure et présentant une fluorescence verte intense.

Analyse: P, trouvé : 22,4 - 24,2 %.

N₂, " : 3,4 - 4 %.

Après dissolution dans HCl N et neutralisation par NaOH 2N, extraction par deux fractions de 80 cm³ de benzène, séchage de l'extrait et distillation, on obtient 20 g. de substance (Eb. 110-125°, 11-12 mm.). Pratiquement, pas de résidu.

Analyse: P, trouvé : 0 %, (le phosphore est resté dans la solution aqueuse neutralisée).

m-Chloro aniline : identifiée par son picrate.

N-Ethyl m-chloro aniline : Une double distillation de l'extrait conduit à une fraction passant au Pt. Eb. est. 117 - 122°, sous 11-12 mm.

On peut également séparer le premier distillat (2,8 - 3 % de P) en trois fractions d'après les points d'ébullition :

1^e Fraction : (Eb. 90-105°, 11-12 mm.).

Identification de la m-chloro aniline.

a) Picrate, formé par mélange du liquide à déterminer et d'une solution d'acide picrique dans l'éther. Pt. de fusion du produit isolé et du mélange avec le picrate de m-chloro aniline = 170°.

b) Benzoylation dans la pyridine donnant, après 3 recristallisation dans l'alcool à 80 %, un produit blanc, cristallin, fondant à 118°. (Bl. 12. 602.: Benzoyl m-chloro aniline ; Pf. 118-120°).

Analyse: N₂, théorique : 6 % ; trouvé : 5,9 5,8 %.

2^e Fraction : (Eb. 105-120°).

Identification de la N-ethyl m-chloro aniline.

a) Double redistillation, jusqu'à obtention d'un point d'ébullition relativement constant : (118-122°, 11-12 mm.).

Analyse: N₂ théorique : 9 % ; trouvé : 9,4 %.

b) Passage d'un courant de HCl sec dans une solution alcoolique anhydre du produit, jusqu'à précipitation du chlorhydrate.

Analyse: N₂, théorique : 7,3 % ; trouvé : 7,1 %.

3^e Fraction : (Eb. 120-130°).

Identification de la N-diéthyl m-chloro aniline.

Double redistillation jusqu'à obtention d'un point d'ébullition constant : (129°, 11-12 mm.).

Analyse: N₂, théorique : 7,6 % ; trouvé : 7,4 7,4 %.

Bilan du contenu en phosphore.

52 g. de distillat (2,8 - 3 % de P) = 1,5 g. P mis en réaction:

51 g. de solide (22 - 24 % de P) = $\frac{11,5}{13}$ g. $\frac{69 \text{ g.} \cdot 31}{172} = 12,5 \text{ g.}$

L'erreur est donc environ de 4 %.

o-CARBETHOXY ANILIDO PHOSPHATE D'ETHYLE.

a) Anthranilate d'éthyle.

On place 2 litres d'alcool parfaitement sec et 300 g. d'acide anthranilique dans un ballon à 3 cols de 3 litres, équipé de la façon suivante : Sur l'un des cols adventifs, on place un réfrigérant à reflux efficace muni d'un tube à silicagel. Sur le col principal, un agitateur efficace et étanche. Le troisième col est muni d'un tube d'introduction de gaz

chlorhydrique, terminé par un entonnoir renversé de 5 à 6 cm de diamètre et plongeant de sa partie large, d'environ 1 cm au dessous du niveau du liquide.

A froid, on fait passer pendant une heure environ, un courant de HCl gazeux très sec, puis porte à l'ébullition pendant 4 heures environ sans interrompre l'introduction du gaz. La présence de l'entonnoir permet au tube d'introduction de ne pas être obstrué par le chlorhydrate qui se forme contre les parois.

On évapore et distille alors la plus grande partie de l'alcool jusqu'à prise en masse solide du contenu du ballon ; on ajoute environ 750 cm³ à 1 litre de solution HCl très diluée, jusqu'à dissolution complète de la masse solide. On filtre, neutralise à la soude caustique 2N en dépassant très légèrement le virage au tournesol et extrait par 4 portions de 150 à 200 cm³ d'éther.

Les extraits sont réunis et séchés sur du sulfate de sodium anhydre. On distille sous pression réduite et récolte la fraction passant à 100-105°, 10-11 mm. Rendement 40 à 50 %.

b) o-Carbethoxy anilido-phosphate d'éthyle.

On mélange rapidement 50 g. d'anthranilate d'éthyle (2 moles) et 26 g. de chlorophosphate d'éthyle (1 mole) dans un ballon que l'on surmonte aussitôt d'un réfrigérant à reflux. La réaction n'est pas très vive et l'échauffement peu sensible. On attend quelques heures puis, ajoute environ 100 cm³ d'éther et filtre le chlorhydrate formé.

On distille sous pression réduite après évaporation de l'éther ; la plus grande partie du distillat passe à 140-145° ; lors du passage de la fraction de queue, la température monte jusqu'à 160°. Il reste un résidu vitreux au fond du récipient de distillation. Poids du distillat : 30 à 35 g. Press. de dist. : 11-12 mm.

Analyse: N₂, théorique : 4,5 % ; trouvé : 4,15 4,4 % .

P, " : 10,3 % ; " : 7,1 %.

Le liquide se dissout partiellement dans les acides dilués.

Essai d'halolyse.

On mélange 6 g. du liquide précédent et 4 g. de chlorure de Zn (1 1/2 mole) dans l'appareil et chauffe progressivement jusqu'à 135°. Après 3 h. à 135°, il s'est dégagé environ 1,5 cm³ de Et-Cl (1 équiv.).

On laisse refroidir et reprend la masse par l'eau ; 1,7 g. reste insoluble. Après filtration, on constate que la solution précipite par NH_4OH ; avec un excès d'ammoniaque, il y a redissolution partielle puis, par chauffage, apparition de gouttelettes huileuses.

L'évaporation de la solution aqueuse laisse un solide résineux incolore. La solution aqueuse ne précipite ni par adjonction de chlorure de baryum, ni par barbotage de CO_2 , ni par dilution par Et-OH mais elle présente dans ce cas une fluorescence bleue marquée.

Par barbotage de H_2S dans la solution aqueuse, il se forme un précipité volumineux (1,5 g.). On filtre et évapore la solution résultante qui laisse déposer une substance cristalline. Après deux recristallisations dans le n-butanol, on obtient un produit parfaitement cristallisé (Pf. 164° , non corr.).

Analyse: N_2 , trouvé : 3,1 3,5 % .

P , " : 0,4 % .

Cl_2 , " : 20 21 %.

o-CARBOMETHOXY ANILIDO-PHOSPHATE D'ETHYLE.

Dans un ballon de 250 cm^3 , refroidi à la glace, on place 17,2 g. ($14,3 \text{ cm}^3 = 1 \text{ mole}$) de chlorophosphate d'éthyle. On ajoute goutte à goutte, un mélange de 30,2 g. (2 moles) d'anthranilate de méthyle et de 50 cm^3 d'éther, tout en agitant. La réaction est très lente et, après quelques heures pendant lesquelles on a laissé revenir à la température ordinaire, il n'a précipité que 3 à 4 g. de chlorhydrate. Au bout d'une semaine, après plusieurs séparations de précipitations de chlorhydrate, on trouve en tout 18 g. de base $\cdot \text{HCl}$. On évapore l'éther sous vide et trouve 27,5 g. de produit brut non volatil. La réaction est donc virtuellement quantitative.

Analyse: N_2 , théorique : 4,8 % ; trouvé : 4,4 % .

P, " : 10,8 % ; " : 10,6 %

Par distillation sous pression réduite (11-12 mm.), on obtient 17,8 g. de distillat que l'on divise en 3 fractions : 1^e fraction : Eb. $125-132^\circ$. 2^e fraction : Eb. $132-137^\circ$. 3^e fraction : Eb. $137-150^\circ$ env.

Analyse de la 3^e fraction :

P, trouvé: 6 %.

N₂, " : 3,8 %.

Résidu vitrifié : P, " : 24 % . Poids : 7 g.

Essai d'halolyse.

On mélange 10 g. du liquide de la 2^e fraction de distillation (1 mole) et 4,7 g. de chlorure de zinc (1 mole) dans l'appareil. On met en marche et élève progressivement la température jusqu'à 140° (3 heures environ). Il se dégage approximativement un équivalent de chlorure d'éthyle. Par refroidissement, le produit de réaction se prend en masse que l'on traite ensuite par l'eau ; il reste 2,2 g. de substance insoluble. La solution aqueuse filtrée est traitée au H₂S, refiltrée et mise à évaporer sous pression réduite. L'évaporation terminée, il reste une masse amorphe que plusieurs tentatives de cristallisation dans le n-butanol et traitement au noir animal n'ont pas purifiée.

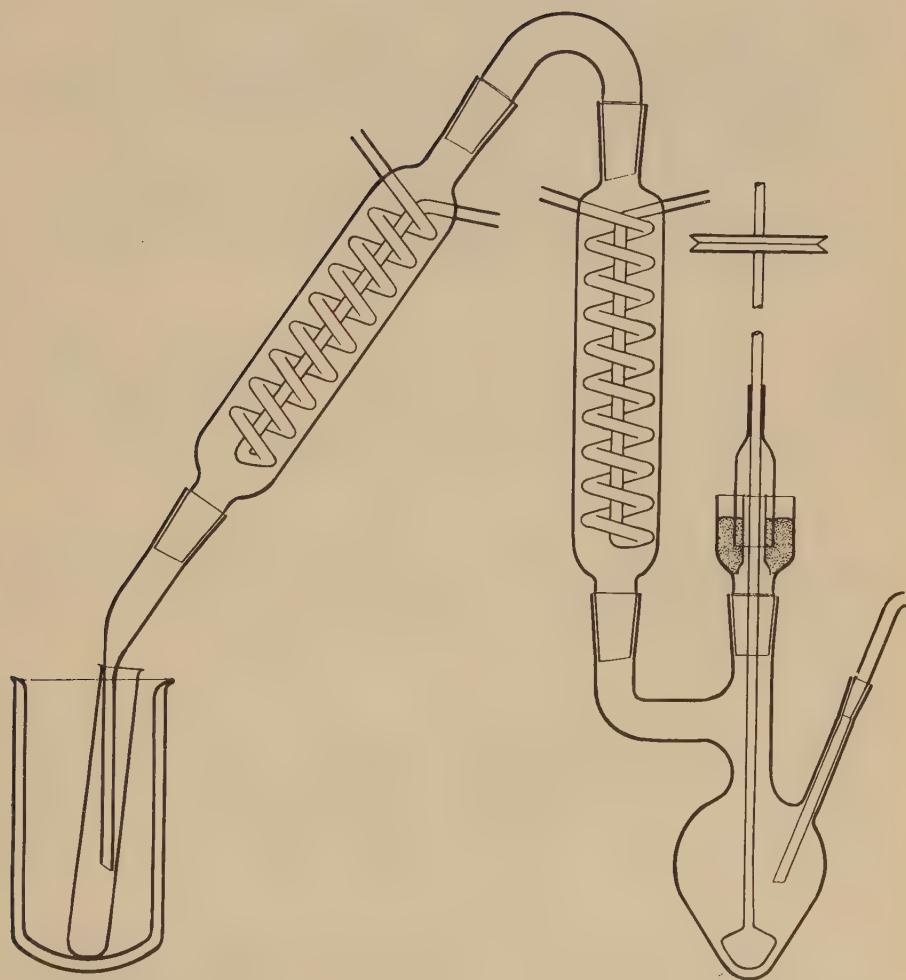
p-CHLORO ANILIDO-PHOSPHATE D'ETHYLE.

A 10 g. de p-chloro aniline on ajoute lentement, goutte à goutte, en agitant et refroidissant, 6,9 g. de chlorophosphate d'éthyle. On laisse reposer 24 h. à température ordinaire, reprend par du xylène chaud (50 cm³ env.), filtre le chlorhydrate à chaud et laisse cristalliser à l'air. Après quelques jours, on récolte 3 g. de cristaux (Pf. 70°) très hygroscopiques et extrêmement solubles dans tous les solvants usuels. Rendement 20 %.

Analyse: P, théorique : 11,9 % ; trouvé : 11,1 % .

N₂, " : 5,3 % ; " : 4,8 % .

Par dissolution dans l'eau et évaporation sous vide de la solution résultante, on obtient une substance cristalline, sans point de fusion caractéristique, noircissant au dessus de 220° et présentant les apparences du sel d'un acide inorganique et d'une amine.



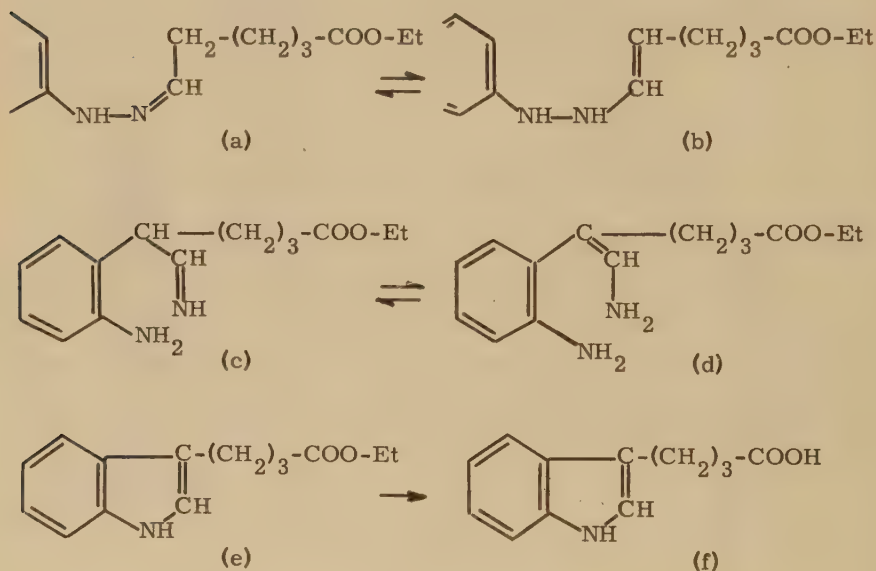
SUR UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DE L'ACIDE INDOLE-BUTYRIQUE.

PARTIE THEORIQUE.

Nous avons effectué la cyclisation, dite de Fischer, du carbethoxy-5-valéraldéhyde ($\text{HOC}-(\text{CH}_2)_4-\text{COO-Et}$), préparé selon J. Org. Chem. 12. 160. 1947. et condensé avec la phénylhydrazine. Nous avons obtenu par ce moyen, l'ester éthylique de l'acide indole-butyrique. Cette opération a été réalisée en milieu alcoolique et catalysée par H_2SO_4 .

L'acide indole-butyrique a été préparé par saponification de l'ester par la potasse alcoolique puis, acidification de la solution.

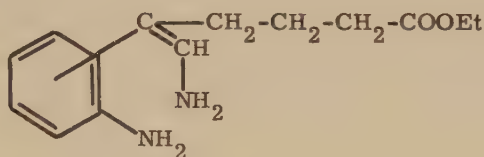
Les réactions sont les suivantes :



Lors de la distillation de l'indole-butyrate d'éthyle, nous avons récolté une première fraction présentant les caractères d'une amine aromatique et pouvant former des sels avec les acides sulfurique et chlorhydrique. Nous avons également constaté la présence d'une double liaison.

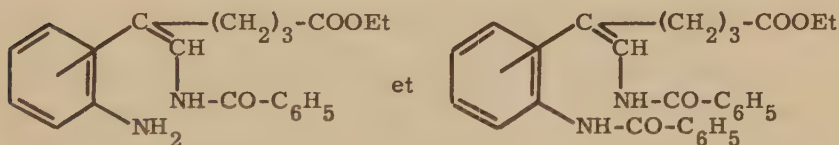
Nous avons benzoylé cette base et obtenu deux produits distincts, par cristallisation fractionnée. Sur la base des dosages effectués

sur les produits obtenus, nous proposons la formule suivante :

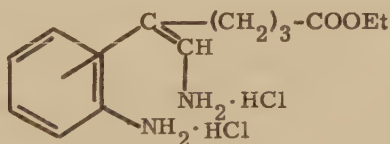


La position ortho- doit être éliminée, car dans ce cas, on se trouverait en présence du corps intermédiaire de cyclisation (d), qui pourrait être cyclisé par le même traitement appliqué au cas de la formation de l'indolebutyrate d'éthyle. Un essai dans ce sens a laissé le produit inchangé.

Pour les produits de benzoylation, on aurait les formules suivantes :



Pour le chlorhydrate préparé par barbotage d'un courant de HCl sec dans une solution alcoolique de l'amine :



PARTIE EXPERIMENTALE.

INDOLE-BUTYRATE D'ETHYLE.

On dissout 40 g. de carboethoxy-5-valéraldéhyde dans 100 cm³ d'alcool absolu et ajoute goutte à goutte ce mélange, avec agitation, dans un ballon refroidi à la glace, contenant 28 g. de phénylhydrazine dissous dans 100 cm³ d'alcool absolu. Puis, on ajoute, sans

cesser de refroidir, 10 cm³ d' H₂SO₄ concentré. Il y a apparition d' une volumineuse masse cristalline blanche et la solution devient verte. Il apparaît également un intense dégagement de chaleur et les cristaux blancs se dissolvent complètement. On porte à reflux 3-4 h., période pendant laquelle apparaissent des cristaux incolores en forme de paillettes.

On laisse refroidir, filtre et évapore l'excès d'alcool sous vide. On verse la masse dans 200 cm³ d'eau froide et neutralise la solution par une solution concentrée de Na₂CO₃ (virage du papier de tournesol). On extrait par deux fractions d'un mélange 1/1 éther-benzène de 100 cm³, et sèche les extraits réunis sur Na₂SO₄ Anh. On évapore le solvant et distille sous le vide de la trompe à mercure. A 90°, sous 0,03 mm., il passe 14 g. d'une substance huileuse jaune et odoriférante.

L'indole-butyrate d'éthyle distille à 170° (0,05 mm.) et à 184° (0,3 mm.). Pf.: 39-40°. Rendement : 28 à 30 % .

ACIDE INDOLE-BUTYRIQUE.

8 g. d'indole-butyrate d'éthyle sont chauffés à reflux dans un mélange de 50 cm³ d'eau et de 50 cm³ d'une solution de potasse alcoolique à 8 %. Après une heure d'ébullition, on laisse refroidir et neutralise avec une solution d'acide chlorhydrique 2N. On recueille les paillettes d'acide indole-butyrique formé, les sèche et les recristallise dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole ou mieux, dans l'eau.

Pf : 118-120°. Rendement pratiquement quantitatif.

LA PREMIERE FRACTION DE DISTILLATION du mélange donnant l'indole-butyrate d'éthyle est récoltée à 90-100°, sous 0,02-0,04 mm. de Hg. Cette substance, jaune et huileuse, se dissout partiellement dans les acides chlorhydrique et sulfurique 2N. On peut diazoter la solution sulfurique ainsi obtenue ; par copulation avec le beta-naphtol, on obtient un colorant rouge vif assez instable. La substance, ajoutée à une solution de brome dans du Bz, provoque sa décoloration.

Analyse: N₂, théorique : 11,3 % ; trouvé : 10,2 10,6 % .

Préparation du chlorhydrate.

On dissout 5 g. de substance dans 40 cm³ d'alcool absolu et y fait

barboter pendant 15 à 20 minutes, un courant de HCl parfaitement sec. On filtre et sèche le précipité cristallin formé. Pf.: pas observable. P. de décomp.: 240-245°.

Analyse: N_2 , théorique : 8,7 % ; trouvé : 7,8 8,1 % .
 Cl_2 , " : 22,8 % ; " : 23,4 23,3 %.

Benzoylation.

A 5 g. de substance, on ajoute en remuant, 5 à 6 cm³ de chlorure de benzoyle ; la masse se prend rapidement ; on la laisse reposer quelques heures puis, on la dissout dans l'alcool à 95 %, à chaud et filtre à chaud sur 2 g. de Norite.

Par refroidissement, il précipite de petites aiguilles blanches, compactes ; à 40-50°, on rajoute quelques cm³ d'eau tiède, ce qui provoque la cristallisation d'une seconde fraction, consistant en aiguilles très longues et fines. Ces caractères s'accroissent après plusieurs recristallisations, toujours sur noir animal.

Fraction (1) : Pf. constant = 137-138°.

" (2) : " " = 158°.

Analyses: (1): N₂, théorique (pour dibenzoyl-) : 5,3 %.
trouvé " " : 4,9 %.

(2): N₂, théorique (pour monobenz-) : 6,7 %
trouvé " " : 7,1 %.

La base, après plusieurs semaines de repos, se colore en orangé et laisse déposer des cristaux en forme de touffes de poils. Nous n'avons pas poursuivi leur étude.

Analyse: N₂, trouvé : 2,5 2,7 %.

Pf.: 70-73°.

